

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- ✓ • BLACK BORDERS
- ✓ • TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

DE 3736505
02g.

• Compsns. for use against hypertension and cardiac insufficiency -
contg. calcium antagonist and ace inhibitor n
ethoxycarbonyl-3-phenyl:propyl -alanyl-di:thia-7-aza:spiro-nonane-
carboxylic acid

SANDOZ-PATENT-GMBH 08.06.87-GB-013349

(03.11.86-GB-026217)

(05.05.88) A61k-31/44 A61k-45/06

28.10.87 as 736505 (280TT)

Pharmaceutical compositions contg. (a) a calcium antagonist and

(b) 7-(N-(1(S)-ethoxycarbonyl

-3-phenylpropyl)-(S)-alanyl)-1,4-dithia-7

-azaspiro-(4,4)nonane-8(S)-carboxylic acid (I) and its

pharmaceutically acceptable salts are new.

USE/ADVANTAGE - Combinations of calcium antagonists with
the known ACE inhibitor (I) can be used for the treatment of
hypertension and chronic cardiac insufficiency. Due to mutual
synergism between the two components, the compositions have
unexpectedly high antihypertensive activity and strong activity
against chronic cardiac insufficiency. The diuretic and nobiuretic
activity of the calcium antagonist is retained in the combinations, so
that the administration of diuretics is unnecessary. (12pp

Dwg.No.0/0)

C38-056946

2/6 WPIL - (C) Derwent

AN - 1988-127409 [19]

TI - Compsns. for use against hypertension and cardiac insufficiency -
contg. calcium antagonist and ace inhibitor
n-ethoxycarbonyl-3-phenyl:propyl -alanyl-di:thia-7-aza:spiro-
nonane-carboxylic acid

PA - (SANO) SANDOZ-ERFINDUNGEN VERW GES MBH

- (SANO) SANDOZ LTD

- (SANO) SANDOZ-PATENT-GMBH

- (SANO) SANDOZ AG

• PN - DE3736505 A 19880505 DW1988-19 12p *

AP: 1987DE-3736505 19871028

- FR2605885 A 19880506 DW1988-25

AP: 1987FR-0015186 19871030

- GB2198641 A 19880622 DW1988-25

AP: 1987GB-0025539 19871030

- SE8704272 A 19880504 DW1988-25

- AU8780576 A 19880505 DW1988-26

- NL8702502 A 19880601 DW1988-26

AP: 1987NL-0002502 19871020

- NO8704539 A 19880530 DW1988-27

- JP63132835 A 19880604 DW1988-28

AP: 1987JP-0278986 19871102

- DK8705740 A 19880504 DW1988-30

- FI8704823 A 19880504 DW1988-31

- LU--87034 A 19880503 DW1988-49

- PT--86062 A 19881215 DW1989-07

- HUT047847 T 19890428 DW1989-23

- ZA8708256 A 19890628 DW1989-31

AP: 1987ZA-0008256 19871103

- ES2010524 A 19891116 DW1990-05

AP: 1987ES-0003141 19871103

- BE1002063 A 19900612 DW1990-29

AP: 1987BE-0001236 19871030

- GB2198641 B 19900919 DW1990-38

- CH-677189 A 19910430 DW1991-20

- IT1212037 B 19891108 DW1991-47

- CA1314222 C 19930309 DW1993-15 A61K-045/06

AP: 1987CA-0551575 19871030

- IL--84343 A 19930708 DW1993-35 A61K-031/395

AP: 1987IL-0084343 19871102

• AT8702869 A 19930815 DW1993-36 A61K-031/44

AP: 1987AT-0002869 19871102

- AT-397343 B 19940215 DW1994-09 A61K-031/44

4005

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off nl gungsschrift
⑪ DE 3736505 A1

⑳ Aktenzeichen: P 37 36 505.3
㉔ Anmeldetag: 28. 10. 87
㉕ Offenlegungstag: 5. 5. 88

⑤ Int. Cl. 4:
A61K 45/06
A 61 K 31/44
A 61 K 31/40
// (C07D 495/10,
339:00,
209:00)C07D 211:90,
271:08,285:10

DE 3736505 A1

③① Unionspriorität: ③② ③③ ③①
03.11.86 GB 26217/86 08.06.87 GB 13349/87
⑦① Anmelder:
Sandoz-Patent-GmbH, 7850 Lörrach, DE

⑦② Erfinder:
Siegl, Helene, Dr., Basel, CH; Hof, Robert Paul, Dr.,
Gelterkinden, CH

⑤④ Kombination von Clacium Antagonisten mit einem ACE-Hemmer

Eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwen-
dung gegen erhöhten Blutdruck und chronische Herzinsuffi-
zienz enthält

- a) eine Calcium Antagonisten und
- b) den ACE-Hemmer

7-(N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-(S)-alanyl)-
-1,4-dithia-7- azaspiro-[4,4]nonan-8-(s)-carbonsäure oder
deren Salze.

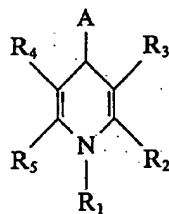
DE 3736505 A1

Patentansprüche

1. Eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend

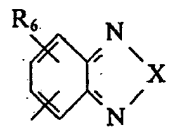
- a) einen Calcium Antagonisten und
 b) 7-(N-[1(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-(S)-alanyl)-1,4-dithia-7-azaspiro-[4,4]nonan-8-(S)-carbonsäure und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze

2. Eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente a) die Formel (I)

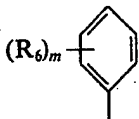


(I)

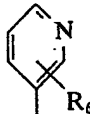
besitzt, worin A für einen Rest der Formeln (a), (b) oder (c)



(a)



(b)



(c)

steht, worin

- R_1 Wasserstoff (C₁₋₆)Alkyl, Hydroxy(C₂₋₆)alkyl, (C₃₋₆)Alkoxyalkyl, (C₃₋₆)Alkenyl, (C₃₋₆)Alkynyl, (C₃₋₇)Cycloalkyl oder (C₄₋₈)Cycloalkylalkyl oder (C₇₋₉)Phenylalkyl oder (C₉₋₁₂)Phenylalkenyl, worin der Phenylring unsubstituiert oder mono-, di- oder tri-substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, (C₁₋₄)Alkyl oder (C₁₋₄)Alkoxy bedeutet,
- R_2 und R_5 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁₋₆)Alkyl, (C₇₋₁₀)Phenylalkyl, (C₃₋₇)Cycloalkyl oder (C₄₋₈)Cycloalkylalkyl stehen, wobei falls A den Rest (b) bedeutet, eines von R_2 und R_5 ebenfalls (C₁₋₄)Hydroxyalkyl oder Cyano bedeuten kann,
- R_3 und R_4 unabhängig voneinander $-\text{CN}$, COOR_7 , $-\text{COR}_8$, $-\text{S(O)}_n\text{R}_9$ oder $-\text{COO}-\text{B}-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ bedeuten,
- n für 0, 1 oder 2 steht,
- R_6 Wasserstoff, Halogen, (C₁₋₄)Alkyl, (C₁₋₄)Alkoxy, (C₁₋₄)Alkylthio, (C₁₋₄)Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy, Azido, Amino, (C₁₋₄)Alkylsulfonyl, Di[(C₁₋₄)alkyl]amino, (C₁₋₅)Alkanoylamino, (C₂₋₅)Carbalkoxy, Aminocarbonyl, Trifluormethoxy, Cyano, Sulfamoyl, (C₁₋₄)Alkylsulfamoyl oder Di[(C₁₋₄)alkyl]sulfamoyl bedeutet,
- X für Sauerstoff oder Schwefel steht,
- m 0, 1 oder 2 bedeutet,
- R_7 , R_8 und R_9 unabhängig voneinander für (C₁₋₆)Alkyl, (C₃₋₆)Alkenyl, (C₃₋₆)Alkynyl, (C₃₋₇)Cycloalkyl, (C₄₋₈)Cycloalkylalkyl, Hydroxy(C₂₋₆)alkyl, (C₃₋₆)Alkoxyalkyl, Hydroxy(C₄₋₈)alkoxyalkyl, Amino(C₂₋₆)alkyl, (C₁₋₄)Alkylamino(C₂₋₆)alkyl, Di[(C₁₋₄)alkyl]aminoalkyl, Phenyl, (C₇₋₁₀)Phenylalkyl, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring enthaltend ein Stickstoff- oder Sauerstoff- oder Schwefelatom, der ebenfalls 1, 2 oder 3 zusätzliche Ringstickstoff- oder Sauerstoff- oder Schwefelatom, der gegebenenfalls substituiert durch einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring, der ein Stickstoff- oder Sauerstoff- oder Schwefelatom als Heteroatom enthält, und worin 1, 2 oder 3 weitere Ringstickstoffatome vorhanden sein können, wobei falls A den Rest (b) bedeutet, R_7 ebenfalls Trifluorethyl bedeuten kann, stehen,
- B für (C₁₋₁₄)Alkylen steht,
- R_{10} und R_{11} jeweils unabhängig voneinander (C₁₋₆)Alkyl, (C₃₋₆)Alkenyl, (C₃₋₆)Alkynyl, (C₃₋₇)Cycloalkyl, (C₄₋₈)Cycloalkylalkyl, Hydroxy(C₂₋₆)alkyl, (C₃₋₆)Alkoxyalkyl, Hydroxy(C₄₋₈)alkoxyalkyl, Amino(C₂₋₆)alkyl, (C₁₋₄)Alkylamino(C₂₋₆)alkyl, Di[(C₁₋₄)alkyl]amino(C₁₋₄)alkyl, Phenyl oder (C₇₋₁₀)Phenylalkyl bedeuten oder
- R_{10} und R_{11} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls noch ein weiteres Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff oder Schwefel oder einer Gruppe $=\text{N}-\text{R}_{12}$, worin
- R_{12} für (C₁₋₄)Alkyl, Benzyl oder Bis-phenylmethyl, das gegebenenfalls mono- oder unabhängig

voneinander in den Phenylringen durch Halogen mit einer Atomzahl von 9 bis 35 oder (C₁₋₄)Alkoxy disubstituiert ist, steht,

3. Eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente a) die Formel (Ia)



besitzt, worin

- R₁'** Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenylalkyl mit 7 bis 9 Kohlenstoffatomen oder Phenylalkenyl mit 9 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei die Phenylringe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mono-, di- oder tri-substituiert sind durch Halogen, Hydroxy oder Alkyl oder Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
- R₂' und R₅'** unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen stehen,
- R₃' und R₄'** unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkoxy mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkoxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkoxyalkoxy mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkenyloxy oder Alkynyloxy mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyloxy mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkylalkoxy mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten oder R₃' die Bedeutung O—B—R₇' besitzt, worin B' eine Alkylenkette mit 9 bis 14 Kohlenstoffatomen bedeutet und R₇' für Piperidin oder Piperazin steht, wobei beide in der 4-Stellung durch Methyl, Benzyl oder Bis-Phenylmethyl substituiert sind, wobei die Phenylringe gegebenenfalls mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert sind durch Halogen mit einer Atomzahl von 9 bis 53 oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und R₄' die obige Bedeutung besitzt,
- R₆'** für Wasserstoff, Halogen, Alkyl oder Alkoxy oder Alkylthio oder Alkylsulfonyl jeweils mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Nitro und Hydroxy steht und
- X** die im Anspruch 2 angegebene Bedeutung besitzt.

4. Eine Zusammensetzung gemäß einem der vorigen Ansprüche 1 bis 3, worin die Komponente a) ausgewählt ist aus

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester;
4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-methoxycarbonyl-pyridin-5-carbonsäureisopropylester;

4-(2,1,3-Benzothiadiazol-4-yl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-di-carbonsäure-dimethylester und (+)-(S)-4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridin-carbonsäure-[10{4-(diphenylmethyl)-piperazin-1-yl}-decyl]ester.

5. Eine Zusammensetzung gemäß der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung bei der Behandlung der Hypertension und der chronischen Herzinsuffizienz.

6. Eine Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Komponente a) der 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-methoxycarbonyl-pyridin-5-carbonsäureisopropylester verwendet wird.

7. Eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis der Komponente a) zur Komponente b) von 50 : 1 bis 1 : 10 beträgt.

8. Eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis der Komponente a) zur Komponente b) von 10 : 1 bis 1 : 5 beträgt.

9. Eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis der Komponente a) zur Komponente b) von 5 : 1 bis 1 : 3 beträgt.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues pharmazeutisches Präparat, das eine Kombination der Komponenten a) und b) gemäß Patentanspruch 1 enthält, als auch die kombinierte Verwendung der beiden Komponenten

ten und im besonderen die Verwendung der besprochenen Kombination zur Behandlung des erhöhten Blutdruckes und der chronischen Herzinsuffizienz gemäß den Patentansprüchen 1 bis 9.

Die Calcium Antagonisten gemäß Komponente a) umfassen eine bekannte Klasse von physiologisch aktiven Substanzen, die charakterisiert sind durch ihre Calcium antagonistische oder Calcium-Kanal blockierende Wirkung. Eine große Anzahl dieser Verbindungen hat eine weite therapeutische Anwendung gefunden, insbesondere bei der Behandlung von kardiovaskulären Störungen oder Krankheiten, beispielsweise bei der Behandlung von Herz-Insuffizienz, Störungen der cerebralen Zirkulation, Hypertension und bei der Behandlung anderer Störungen der peripheren Zirkulation. Bevorzugt werden die Calcium Antagonisten als Vasodilatoren, beispielsweise bei der Behandlung der Hypertension, verwendet.

Die Komponente b) ist ein bekannter ACE (Angiotensin converting enzym)-Hemmer dessen pharmakologischen und biopharmazeutischen Eigenschaften bekannt sind. ACE-Hemmer beeinflussen die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II und sind ebenfalls wirksam bei der Erniedrigung des erhöhten Blutdruckes, falls dieser durch die Einwirkung von Angiotensin II zustandekommt. Falls die Komponente b) zur Blutdrucksenkung allein verabreicht wird, muß dies in vergleichsweise hohen Dosen verabreicht werden, was zu unerwünschten Nebeneffekten führt.

Gemäß der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, daß eine pharmazeutische Zusammensetzung, die

a) aus einem Calcium Antagonisten und

b) der 7-(CN-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-(S)-Alanyl)-1,4-dithia-7-azaspiro-[4,4]nonan-8-(S)-carbonsäure oder deren Salzen besteht,

sowohl in Form der fixen Kombination als auch bei gleichzeitiger Verabreichung der Komponenten überraschenderweise unerwartet günstige Eigenschaften mit einem besonders günstigen oder verbesserten pharmakologisch/therapeutischen Profil besitzt. Insbesondere wurde gefunden, daß die gemeinsame Verabreichung einer Komponente a) und der Komponente b) sowohl in Form einer fixen Kombination als auch in freier Kombination eine unerwartete Verbesserung der antihypertensiven Wirkung und eine überraschenderweise starke Wirkung gegen chronische Herzinsuffizienz ergibt.

Die Komponente a) bewirkt eine Erhöhung des zentralen, venösen Druckes, wodurch die Erhöhung des Herzminutenvolumens bei mit der Komponenten b) vorbehandelten Tieren gebremst wird. Die Erhöhung des zentralen, venösen Druckes bei Abwesenheit einer Reduktion der Herzleistung (das Kontraktionsvermögen des Herzens wurde mittels eines Belastungs-Messinstrumentes, das in den Myocard eingeführt wurde gemessen) bewirkt einen erhöhten Rückfluß des venösen Blutes, der durch eine Erweiterung der Arterien hervorgerufen wird. Die bremsende Wirkung der Komponente a) zeigt eine erhöhte venöse Verträglichkeit nach ACE-Hemmung an.

Besonders geeignete Calcium Antagonisten zur Verwendung in der pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß der Erfindung besitzen die Formel I und sind im Anspruch 2 beschrieben.

In der Formel I enthält Alkyl mit 1—6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1—4 Kohlenstoffatome, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome, vorzugsweise bedeutet es Methyl. Eine Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio- oder Alkylsulfonylgruppe mit 1—4 Kohlenstoffatomen besitzt vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome. Die Hydroxy-, Alkoxy-, Hydroxyalkoxy-, Amino- oder Alkylaminoreste der Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Hydroxyalkoxyalkyl-, Aminoalkyl- oder Alkylaminoalkylgruppen R_7 im Rest $COOR_7$ sind vorzugsweise nicht an das α -Kohlenstoffatom, sondern vorzugsweise an das terminale Kohlenstoffatom gebunden. Bevorzugte Alkylengruppen der Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Hydroxyalkoxyalkyl-, Aminoalkyl- oder Alkylaminoalkylreste sind Ethylen und Propylen. Der Alkylrest der Cycloalkylalkylgruppe ist zweckmäßigerweise Methyl. Der Cycloalkylrest einer Cycloalkylalkylgruppe ist zweckmäßigerweise Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Halogen bedeutet Flour, Chlor oder Brom, im besonderen Chlor.







Die Mehrfachbindungen im Alkenyl, Alkynyl und Phenylalkenyl-Rest in R_1 oder $COOR_7$ befinden sich vorzugsweise nicht in α , β -Stellung. Alkenyl- und Alkynylgruppen besitzen vorzugsweise 3 bis 5 Kohlenstoffatome. Alkenyl steht vorzugsweise für Allyl oder 2-Meth-allyl. Alkynyl bedeutet zweckmäßigerweise Propargyl. Phenylalkenyl besitzt vorzugsweise die Transfiguration und ist zum Beispiel Cinnamyl. Falls R_1 Phenyl bedeutet, so ist es vorzugsweise unsubstituiert. Falls R_1 di- oder trisubstituiertes Phenyl bedeutet, so sind die Substituenten vorzugsweise gleich und bedeuten Halogen oder Alkyl. Falls R_7 , R_8 oder R_9 einen heterocyclischen Ring bedeuten, so ist dieser zum Beispiel Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Thiadiazolyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Oxadiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Piperidinyl, Morpholinyl und Triazinyl. Heterocyclische Ringe, die R_{10} und R_{11} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, umfassen, sind vorzugsweise gesättigt und umfassen beispielsweise Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, N-Alkylpiperazin und Morpholin. Ganz besonders bevorzugt ist jedoch Diphenylmethylpiperazin, das in den Phenylringen wie oben beschrieben substituiert sein kann. R_2 und R_3 sind vorzugsweise identisch. R_6 steht zweckmäßigerweise für Halogen, Alkyl, Alkoxy, Nitro oder Trifluormethyl und befindet sich vorzugsweise in der Ortho- oder Metastellung in bezug auf die Bindung des Dihydropyridinrestes. Falls A für den Rest der Formel (a) steht, so ist R_6 vorzugsweise Wasserstoff.

In $COOBNR_{10}$ R_{11} steht B für eine Alkylkette mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mit 5 bis 14 Kohlenstoffatomen insbesondere 10 Kohlenstoffatomen.



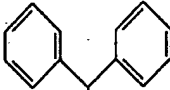
Bevorzugt zur Verwendung gemäß der vorliegenden Erfindung sind diejenigen Verbindungen, die in der nachfolgenden Tabelle angegeben sind.

Verbindungen der Formel I, worin A den Rest (a) bedeutet (γ bedeutet die Position im Rest (a), an den der Dihydropyridinrest gebunden ist)

| Verbindung Nr. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | R ₆ | X | γ |
|-------------------|----------------|-----------------|---|---|-----------------|----------------|---|----------|
| 1 | H | CH ₃ | CN | COO-i-Bu | CH ₃ | H | O | 4 |
| 2 | H | CH ₃ | COOC ₂ H ₅ | SO ₂ CH ₃ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 3 | H | CH ₃ | CN | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 4 | H | CH ₃ | CN | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | S | 4 |
| 5 | H | CH ₃ | CN | COOCH ₂ (CH ₃) ₂ | CH ₃ | H | S | 4 |
| 6 | H | CH ₃ | COOCH ₃ | COC ₆ H ₅ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 7 | H | CH ₃ | COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 8 | H | CH ₃ | COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | S | 4 |
| 9 | H | CH ₃ | COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 10 | H | CH ₃ | COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | CH ₃ | H | S | 4 |
| 11 | H | CH ₃ | COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 12 | H | CH ₃ | COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | S | 4 |
| 13 | H | CH ₃ | COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | S | 5 |

| Verbindung Nr. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | R ₆ | X | γ |
|-------------------|----------------|---|--|--|---|--------------------|---|---|
| 14 | H | CH ₃ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{N} \\ \diagup \\ \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | O | 5 |
| 15 | H | CH ₃ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{N} \\ \diagup \\ \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ | COOCH ₃ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 16 | H |  | COOC ₂ H ₅ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 17 | H |  | COOCH ₃ | COOCH ₃ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 18 | H |  | COOCH ₃ | COOCH ₃ |  | H | O | 4 |
| 19 | H |  | COOC ₂ H ₅ | COOC ₂ H ₅ |  | H | O | 4 |
| 20 | H | CH ₃ | COO(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅ | COOCH ₃ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 21 | H | CH ₃ | COOCH ₃ | COOCH ₂ C ₆ H ₅ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 22 | H | CH ₃ | COOC ₂ H ₅ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 23 | H | CH ₃ | COOC ₂ H ₅ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | S | 4 |
| 24 | H | CH ₃ | COOC(CH ₃) ₃ | COOC(CH ₃) ₃ | CH ₃ | H | S | 4 |
| 25 | H | CH ₃ | COOCH ₃ | COOCH ₃ | CH ₃ | 7-Cl | O | 4 |
| 26 | H | CH ₃ | COOCH ₃ | COOCH ₃ | CH ₃ | H | S | 4 |
| 27 | H | CH ₃ | COOC ₂ H ₅ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | 5-OCH ₃ | S | 4 |
| 28 | H | CH ₃ | COOC ₂ H ₅ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | 7-Cl | S | 4 |
| 29 | H | CH ₃ | COOC ₂ H ₅ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | S | 5 |
| 30 | H | CH ₃ | COOC ₂ H ₅ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | 4-Cl | S | 5 |
| 31 | H | CH ₃ | COOC(CH ₃) ₃ | COOC(CH ₃) ₃ | CH ₃ | H | S | 4 |

| Verbindung Nr. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | R ₆ | X | y |
|-------------------|----------------|-----------------|---|--|-----------------|--------------------|---|---|
| 32 | H | CH ₃ | COCH ₃ | COCH ₃ | CH ₃ | 7-Cl | O | 4 |
| 33 | H | CH ₃ | COCH ₃ | COCH ₃ | CH ₃ | H | S | 4 |
| 34 | H | CH ₃ | COC ₂ H ₅ | COC ₂ H ₅ | CH ₃ | 5-OCH ₃ | S | 4 |
| 35 | H | CH ₃ | COC ₂ H ₅ | COC ₂ H ₅ | CH ₃ | 7-Cl | S | 4 |
| 36 | H | CH ₃ | COC ₂ H ₅ | COC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | S | 5 |
| 37 | H | CH ₃ | COC ₂ H ₅ | COC ₂ H ₅ | CH ₃ | 4-Cl | S | 5 |
| 38 | H | CH ₃ | COCH ₃ | COCH ₃ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 39 | H | CH ₃ | COCH ₃ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 40 | H | CH ₃ | COCH ₃ | COOCH ₂ H ₅ | CH ₃ | H | S | 4 |
| 41 | H | CH ₃ | COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂ | COOCH ₃ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 42 | H | CH ₃ | COOCH ₃ | COOCH ₃ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 43 | H | CH ₃ | COOC ₂ H ₅ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 44 | H | CH ₃ | COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | S | 5 |
| 45 | H | CH ₃ | COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | S | 4 |
| 46 | H | CH ₃ | COOC(CH ₃) ₃ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 47 | H | CH ₃ | COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂ | COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 48 | H | CH ₃ | COO(CH ₂) ₂ OC ₂ H ₅ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 49 | H | CH ₃ | COO(CH ₂) ₂ OC ₂ H ₅ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | S | 4 |
| 50 | H | CH ₃ | COO(CH ₂) ₂ OC ₂ H ₅ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | S | 5 |
| 51 | H | CH ₃ | COOCH(CH ₃) ₂ | COOCH ₃ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 52 | H | CH ₃ | COO(CH ₂) ₂ OCH ₃ | COOCH ₃ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 53 | H | CH ₃ | COO(CH ₂) ₂ OCH(CH ₃) ₂ | COOCH ₃ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 54 | H | CH ₃ | COO(CH ₂) ₂ OC ₂ H ₅ | COOCH ₃ | CH ₃ | H | O | 4 |

| Verbindung Nr. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | R ₆ | X | y |
|-------------------|---------------------------------|-----------------|---|--------------------------------------|-----------------|----------------|---|---|
| 55 | H | CH ₃ | COO-  | COOCH ₃ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 56 | H | CH ₃ | COO(CH ₂) ₂ OCH ₃ | COOCH(CH ₃) ₂ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 57 | H | CH ₃ | COOCH ₃ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 58 | CH ₃ | CH ₃ | COOC ₂ H ₅ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 59 | n-C ₃ H ₇ | CH ₃ | COOC ₂ H ₅ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | H | O | 4 |
| 60 | H | CH ₃ | COO(CH ₂) ₁₀ -N-  -N-  | | | | | |

Geeignete Verbindungen der Formel I, worin A den Rest (b) bedeutet zur Verwendung gemäß der vorliegenden Erfindung sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet:

| Verbindung Nr. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | R ₆ | x | y | m |
|-------------------|----------------|-----------------|--|---|--------------------|-------------------|---|---|---|
| 61 | H | CH ₃ | COOCH ₂ CF ₃ | COOCH ₃ | CH ₃ | o-Cl | - | - | 1 |
| 62 | H | CH ₃ | COOCH ₃ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | 2,3-di-Cl | - | - | 2 |
| 63 | H | CH ₃ | COOC ₂ H ₅ | COOC ₂ H ₅ | CH ₂ OH | m-NO ₂ | - | - | 1 |
| 64 | H | CH ₃ | COOCH(CH ₃) ₂ | COOCH ₃ | -CN | m-NO ₂ | - | - | 1 |
| 65 | H | CH ₃ | COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CH ₂ -C ₆ H ₅ | COOCH ₃ | CH ₃ | m-NO ₂ | - | - | 1 |
| 66 | H | CH ₃ | COOCH ₃ | COOCH ₃ | CH ₃ | o-NO ₂ | - | - | 1 |
| 67 | H | CH ₃ | COO(CH ₂) ₂ OC ₃ H ₇ | COO(CH ₂) ₂ OC ₃ H ₇ | CH ₃ | m-NO ₂ | - | - | 1 |
| 68 | H | CH ₃ | COO(CH ₂) ₂ OCH ₃ | COOCH(CH ₃) ₂ | CH ₃ | m-NO ₂ | - | - | 1 |
| 69 | H | CH ₃ | COOCH ₃ | COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂ | CH ₃ | o-NO ₂ | - | - | 1 |
| 70 | H | CH ₃ | COOC ₂ H ₅ | COOCH ₃ | CH ₃ | m-NO ₂ | - | - | 1 |
| 71 | H | CH ₃ | COOC ₂ H ₅ | COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | o-CF ₃ | - | - | 1 |

Eine geeignete Verbindung der Formel I, worin A den Rest (c) bedeutet, zur Verwendung gemäß der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung 72, worin

R₁ = H, R₂ = CH₃, R₃ = COOC₂H₅, R₄ = COOC₂H₅, R₅ = CH₃ und R₆ = o-SCH₃.

Besonders bevorzugte Calcium Antagonisten gemäß a) des Patentanspruches 1 besitzen die Formel (Ia) gemäß Patentanspruch 3.

Die Kombination der Komponenten a) und b) wird nachfolgend als die Kombination gemäß der Erfindung bezeichnet.

Die Calcium Antagonisten, die gemäß der Erfindung verwendet werden, sind bekannt und zusammen mit ihren Calcium antagonistischen, das heißt anti-hypertensiven Wirkungen in früheren Publikationen beschrieben. In diesen Patenten wird ebenfalls die Salzform der Calcium Antagonisten der Formel (I) besprochen, die anstelle der freien Basen verwendet werden können. Überdies wird erwähnt, daß falls die Substituenten in den 2- und 6-Stellungen und/oder 3- und 5-Stellungen des 1,4-Dihydropyridinylringes verschieden sind, die erhaltenen Calcium Antagonisten ebenfalls in racemischer oder in enantiomerer Form auftreten können.

Besonders interessante Calcium Antagonisten der Formel (I) resp. der Formel (Ia) in der Zusammensetzung gemäß der Erfindung sind

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-di-carbonsäurediethylester nachfolgend bezeichnet als Verbindung 1;

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-methoxycarbonyl-pyridin-5-carbonsäureisopropylester, nachfolgend bezeichnet als Verbindung 2;

4-(2,1,3-Benzothiadiazol-4-yl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester, nachfolgend bezeichnet als Verbindung 3

und (+)-(S)-4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridincarbonsäure-[10-[4-(diphenylmethyl)-piperazin-1-yl]-decyl]ester, nachfolgend bezeichnet als Verbindung 4.

Besonders interessant sind die Verbindungen 2 und 4.

Die Komponente b) gemäß Patentanspruch 1, die den chemischen Namen 7-(N-[1(S)-Ethoxy-carbonyl-3-phenylpropyl]-(S)alanyl)-1,4-dithia-7-azaspiro-[4,4]nonan-8-(S)-carbonsäure oder $[8S-[7(R^*, 8R^*)]-7-2-[(1-Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8-carbonsäure$ besitzt, wird von der Firma Schering ebenfalls als Verbindung SCH-33844 bezeichnet und besitzt die Generikabezeichnung "Spiralpril". Diese Verbindung wird im Beispiel 3 der US-Patentschrift Nr. 44 70 972 beschrieben. In diesem US-Patent ist ebenfalls ausgeführt, daß die Verbindung antihypertensive Wirkung besitzt. Überdies werden in diesem US-Patent verschiedene Salzformen der Verbindung beschrieben, die anstelle der freien Basen verwendet werden können, beispielsweise ist in Beispiel 4 dieses Patents das Mono-hydrochlorid und in Beispiel 5 das Hemimaleat der Verbindung erwähnt. Die bevorzugte Form ist das Monohydrochlorid monohydrat.

Die gemeinsame Verabreichung eines Calciumantagonisten als Komponente a) und der beschriebenen Komponente b) führt zu einer überraschenden antihypertensiven Wirkung sowie einer Wirkung gegen chronische Herzinsuffizienz, wie dies Resultaten von pharmakologischen Untersuchungen zu entnehmen ist.

Beispielsweise wurde in Tierversuchen gefunden, daß in der Kombination gemäß der Erfindung die natriuretische und diuretische Wirkung des Calciumantagonisten erhalten bleibt. Bei Kombination von Calciumantagonisten, insbesondere von Verbindungen der Formel I mit der obigen Komponente b) ist es überflüssig, weitere Diuretika und/oder β -Blocker hinzuzufügen. Das zeigt sich im Test mit der hydratisierten Ratte (Methode von Flückiger et. al. in Schweiz. Med. Wochenschrift 93, No. 35 (1963) Seiten 1232-7) der wie folgt durchgeführt wird:

Ratten werden in Gruppen von jeweils 12 Tieren eingeteilt. Die Komponente a) wird in eine Diurese bewirkenden-Dosen von 0,3 mg/kg p. o. und 3 mg/kg p. o. allein oder zusammen mit der obigen Komponente b), die in einer Dose von 3 mg/kg s. c. gegeben wird, untersucht. Die Verbindungen werden gleichzeitig verabreicht, und der Urin wird während 3 Stunden gesammelt und sein Volumen und die Natriumausscheidung gemessen. Die erhaltenen Resultate zeigen die überlegene Wirkung der Kombination gemäß der Erfindung.

Die obige Wirkung wurde in einem Test bestätigt, wobei Ratten Natrium entzogen wird. Hierbei wird Ratten während 2 Tagen Trinkwasser vorgesetzt, worin sich Furosemid (50 mg/kg/Tag) befindet. Die Ratten werden in Gruppen von 6 Tieren aufgeteilt. Die Komponente a) insbesondere die Verbindung 2 wird in — eine Diurese bewirkenden — Dosen von 0,3 mg/kg p. o. und 3 mg/kg p. o. allein und zusammen mit der obigen Komponente b) in einer Dose von 3 mg/kg s. c. untersucht. Die Verbindungen werden zur gleichen Zeit verabreicht. Urin wird während 3 Stunden gesammelt und dessen Volumen und Natriumausscheidung gemessen. Es werden ähnliche Resultate wie im Test mit der hydratisierten Ratte erhalten.

Gemäß den obigen Resultaten wurde unerwarteterweise gefunden, daß bei Verabreichung der Kombination gemäß der Erfindung die diuretische und natriuretische Aktivität der Komponente a) im weitesten Sinne beibehalten wird.

Dies ist überraschend und gestattet die Verwendung der Kombination gemäß der Erfindung insbesondere zur Behandlung des erhöhten Blutdruckes und der chronischen Herzinsuffizienz und reduziert die Notwendigkeit der Zugabe von Diuretika.

Die Wichtigkeit dieses Effektes wird betont durch die zunehmende Besorgnis informierter Kreise über die metabolischen Konsequenzen einer Diuretika-Verabreichung während längerer Zeiträume. Die antihypertensive Wirkung der Kombination gemäß der Erfindung kann überdies durch deren renale Wirkung unterstützt werden.

Beide der beiden o. e. Komponenten d. i. die Calcium-Antagonisten als Komponente a) und die Komponente b) können sich in Form der freien Basen oder in Form von deren geeigneten Salzen beispielsweise Säureadditionssalzen befinden.

Die Kombination gemäß der Erfindung kann auf an sich bekannte Weise durch Vermischen der Komponente d. i. des Calcium-Antagonisten als Komponente a) insbesondere der Formel (I) und der Komponente b) gegebenenfalls in Form von deren Salzen in genügender Reinheit für pharmazeutische Zwecke hergestellt werden. Geeignete pharmazeutische Zusätze, insbesondere Träger und Verdünnungsmittel, können ebenfalls zugefügt

werden.

Die Kombination gemäß der Erfindung ist deshalb angezeigt zur Verwendung bei der Behandlung des erhöhten Blutdruckes und der chronischen Herzinsuffizienz.

Die Komponente a), der Calciumantagonist, kann in Dosen, die 33 bis 100% der Normaldosis zur Behandlung des erhöhten Blutdruckes und der chronischen Herzinsuffizienz ausmachen, verabreicht werden. Die empfohlenen täglichen, oral zu verabreichenden Dosen des Calcium-Antagonisten, d. i. der Komponente a), insbesondere der Verbindungen der Formel (I) betragen von ca. 0,2 mg bis ca. 350 mg insbesondere von 1 bis 70 mg, die zweckmäßigerweise in Einzeldosen 2- bis 4mal täglich oder Einheitsdosenform enthaltend 0,05 mg bis 175 mg beispielsweise 1 bis 20 mg der Verbindungen oder in Retardform verabreicht werden. Die bevorzugte Komponente a) ist die Verbindung 2. Eine angezeigte Dosis dieser Verbindung beträgt von 2,0 bis 10 mg ein oder mehrmals täglich. Die Komponente b) kann verabreicht werden beispielsweise zwischen 33 und 100% der normalen oralen Dosis, die zur Behandlung des erhöhten Blutdruckes und der chronischen Herzinsuffizienz verwendet wird. Geeignete Dosierungen betragen 3 mg, 6 mg, 12 mg und 24 mg.

Ein angezeigtes, bevorzugtes Gewichtsverhältnis der Komponente a) d. i. der Verbindungen der Formel (I) bzw. (Ia) zur Komponente b) bezogen auf die freien Basen beträgt von ca. 50 : 1 bis ca. 1 : 10, insbesondere von ca. 10 : 1 bis ca. 1 : 5, vorzugsweise von ca. 5 : 1 — ca. 1 : 3.

Für die Verbindung 2 und die Komponente b) beträgt das bevorzugte Verhältnis von ca. 50 : 1 bis ca. 1 : 5, insbesondere ca. 5 : 1 bis 1 : 1, wie 1 : 1,4 : 1,3 : 1, oder 2 : 1.

Zweckmäßigerweise werden die Komponenten a) und b) in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen zusammen mit pharmazeutischen Träger oder Verdünnungsmitteln verabreicht. Solche Zusammensetzungen können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden und können sich beispielsweise ebenfalls in Form einer Lösung wie beispielsweise einer Injektionslösung oder Suspension, aber ebenfalls in fester Form als Tablette oder Kapsel befinden. Falls erwünscht, können sich die Verbindungen Nr. 1 und 2 in Retardform befinden wie in den britischen Patentanmeldungen 21 81 053 A oder 21 60 100 A beschrieben wird.

Falls erwünscht, können die Wirkstoffe in einer Packung z. B. "blisterpack" angeboten werden, was die Verabreichung erleichtert.

Eine geeignete Zusammensetzung kann ebenfalls aus einer Doppelpackung bestehen, worin ein Teil aus der Komponente a) d. i. Verbindungen der Formel (I) bzw. (Ia) und der andere Teil aus der Komponente b) besteht und eine Anweisung zur Verwendung enthält.

Die günstige Wirkung der pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend Calcium Antagonisten als Komponente a), insbesondere der Formel (I) bzw. der Formel (Ia) und der Komponente b) bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz zeigt sich in einer Untersuchung, die unter Verwendung der von Salzmann et. al. in Journal of Cardiovascular Pharmacology 7 (1985) 588—596, beschriebenen Methode durchgeführt wird.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Komponenten der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung.

Beispiel 1

Hartgelatinekapsel zur oralen Verabreichung

Eine Hartgelatinekapsel, die die unten aufgeführten Bestandteile enthält, kann auf an sich bekannte Weise hergestellt werden und einmal täglich zur Behandlung des erhöhten Blutdruckes und der chronischen Herzinsuffizienz verabreicht werden.

| Bestandteil | Gewicht |
|------------------------|-----------------|
| Verbindung 2 | 10 mg |
| Komponente b) | 2 mg |
| Lactose | 167,0 mg |
| Natriumlaurylsulfat | 5,5 mg |
| Maisstärke | 128,0 mg |
| Aerosil 200 | 1,5 mg |
| Polyäthylenglykol 6000 | 8 mg |
| | <u>322,0 mg</u> |

Beispiel 2

Tabletten, die für orale Verabreichung geeignet sind

Eine genügende Menge der Bestandteile wird auf die an sich bekannte Weise vermischt und in Gelatinekapseln gefüllt oder zu Tabletten verpreßt. Diese werden 1mal täglich zur Behandlung des erhöhten Blutdruckes und der chronischen Herzinsuffizienz verabreicht.

| | Bestandteil | Gewicht |
|----|---------------------|-----------------|
| | Verbindung 2 | 10,0 mg |
| | Komponente b) | 2,0 mg |
| 5 | Lactose | 224,0 mg |
| | Natriumlaurylsulfat | 2,0 mg |
| | Polyvinylpyrrolidon | 8,4 mg |
| | Maisstärke | 13,0 mg |
| | Magnesiumstearat | 2,6 mg |
| 10 | | <u>262,0 mg</u> |

Beispiel 3

Gemeinsame Verabreichung der getrennten Bestandteile

15

Zusammensetzung 1:

| | Bestandteil | Gewicht |
|----|--|-----------------|
| | Verbindung 2 | 10,0 mg |
| 20 | Mikrokristalline Cellulose (AVACEL) | 47,0 mg |
| | Cetylpalmitat | 10,0 mg |
| | Hydroxypropylmethyl-cellulose (METHOCEL E4M) | 90 mg |
| | Kolloidales Silicium | 1,0 mg |
| 25 | Magnesiumstearat | 2,0 mg |
| | | <u>160,0 mg</u> |

Zusammensetzung 2:

| | Bestandteil | Gewicht |
|----|-----------------------|-----------------|
| 30 | Komponente b) | 12,0 mg |
| | Lactose | 349,0 mg |
| | Kolloidales Silicium | 8,0 mg |
| 35 | Gemahlene Maleinsäure | 5,0 mg |
| | Stearinsäure | 16,0 mg |
| | | <u>400,0 mg</u> |

Diese Zusammensetzungen können gemeinsam verpackt und gemeinsam verabreicht werden.

40

45

50

55

60

65